FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

129

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe LIAUME

Né le 13 Juin 1934, à Tarbes (Hautes-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Les hypothyroïdies par trouble congénital de l'hormonogénèse

✳

Etude clinique et biologique

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe LIAUME

Né le 13 Juin 1934, à Tarbes (Hautes-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Les hypothyroïdies par trouble congénital de l'hormonogénèse

✶

Etude clinique et biologique

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (E), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gauda d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lav (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :

- carcinologique chirurg. (Necker) — Redon (H.)
- cardiol. (Broussais) — Soulié (P.)
- chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; *- Cochin :* Leger (L.) ; *- Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; *- Pitié :* Cordier (G.) ; *- Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; *- Salpêtrière :* Sicard (A.) ; *- Tenon :* Olivier (Cl.).
- chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) — Fèvre (M.)
- chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) — Merle d'Aubigné (R.)
- chirurgie cardio-vascul. (Broussais) — Dubost (Ch.)
- chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec) — Mathey (J.)
- endocrinologique (Pitié) — Decourt (J.)

Cliniques :

- Génétique médicale (Enfants-Malades) — Lamy (M.)
- gynécologique (Broca) — Huguier (J.)
- maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) — Degos (R.)
- maladies des Enfants (Enfants-Malades) — Turpin (R.)
- maladies infectieuses (Claude-Bernard) — Mollaret (P.)
- maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) — Delay (J.)
- malad. métab. (Necker) — Hamburger (J.)
- maladies du sang (Broussais) — Marchal (G.)
- maladies du système nerveux (Salpêtrière) — Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
médicales : *Broussais :* Milliez (P.), Lenègre (J.) ; *- Cochin :* Brouet (G.) ; *- Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; *- Lariboisière :* Sèze (S. de) ; *- Pitié :* Dreyfus (G.) ; *- Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).	
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) ; *- Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

drologie et climatologie	Giberton (A.)
ladies infectieuses . .	Bastin (R.)
o-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
eumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie . . . . . Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

natomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

natomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

esthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

ctériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

ochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

logie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

logie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

rcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

rdiologie : M. Hatt (P.-Y.).

rmato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

ctro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

mbryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).
Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); AI SON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOU CADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A. MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);
Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P
Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J. GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURE (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.
Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURS GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G. PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C. *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRA (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.
Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCH (D.); FLAVIGNY (H.).
Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBV (J.); MICHEL (J.-R.).
Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).
Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P. CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl. FLEURY (R.); GRELLET (M.).
Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P. LABET (R.); MARCHE (J.).
Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A. QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).
Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.
Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. c*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NO (G.), QUIÉVREUX (E.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F. Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissert tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'el n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON EPOUSE

Qui maintes fois m'aida à franchir les caps difficiles.

Avec tout mon amour.

A MON FILS

A MA MERE

Avec toute ma tendresse.

A MON PERE

A qui je dois mes premiers pas dans la vie de médecin.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur AVERBUCHE

Avec mon amitié.

A Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital de la Pitié
Médecin des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

Qui me fit l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

Les défauts congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne sont à l'origine d'hypothyroïdies et de goitres. Leur étude, entreprise depuis 1943 (HAMILTON), grâce aux explorations isotopiques, a renouvelé l'ancienne notion de prédisposition familiale au goitre et à l'insuffisance thyroïdienne, en même temps qu'elle a contribué à faire connaître le mécanisme biochimique complexe de dysfonctionnements qui interviennent peut-être assez fréquemment en pathologie thyroïdienne. Nous exposerons, au cours de cette étude, leurs principaux caractères cliniques et biologiques, en nous fondant essentiellement sur les données qui découlent des publications de l'école des Enfants-Malades, sous la plume de Raymond JOSEPH et de ses collaborateurs. Nous envisagerons ainsi dans l'ordre :

— *Les manifestations cliniques* des troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne.

— *Leur étude biologique* amenant à l'identification de plusieurs types métaboliques distincts.

— *Et leur traitement.*

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne se présentent :

— tantôt sous la forme d'*hypothyroïdies* (avec ou sans goitre) ;

— tantôt comme des *goitres simples* (isolés ou associés à une surdité congénitale).

A. — FORMES AVEC HYPOTHYROIDIE

1) L'insuffisance thyroïdienne :

Pour l'ensemble des observations actuellement connues, près de neuf sur dix *comportent des signes cliniques d'hypothyroïdie*. Ces symptômes sont ceux de toutes les insuffisances thyroïdiennes. Nous ne ferons que rappeler les particularités séméiologiques propres au myxœdème du nourrisson :

— possibilité d'un ictère néo-natal prolongé;

— précocité des signes digestifs (anorexie, constipation, gêne à la déglutition, macroglossie) ;

— signes respiratoires (stridor, accès de cyanose) ;

— et nerveux (apathie, retard du développement psychomoteur) ;

— importance du retard statural qui contraste avec la prise de poids régulière;

— fréquence de l'hypertrichose;

— valeur diagnostique primordiale des points d'ossification.

Le début apparent de l'insuffisance thyroïdienne se situe dans plus des trois quarts des cas avant l'âge de deux ans. Lorsque le début est apparemment plus tardif, la constatation d'une dysgénésie des points d'ossification péri-nataux peut révéler l'origine congénitale de la maladie.

Chez l'enfant plus grand, l'hypothyroïdie est habituellement d'un diagnostic aisé.

Le degré de l'hypothyroïdie varie selon les cas. Le grand myxœdème congénital est relativement rare. Dans plus de la moitié des observations, l'insuffisance thyroïdienne est modérée au cours des premières années et ne devient accentuée qu'après l'âge de cinq ans. Parfois aussi, elle demeurera discrète, en dépit de l'absence de traitement, jusqu'à l'adolescence et au-delà. Fait important, l'inégalité de l'insuffisance thyroïdienne ne relève pas d'une variété biochimique particulière et peut s'observer au sein d'une même famille, c'est-à-dire pour un même type d'anomalie.

2) Evolution de l'insuffisance thyroïdienne :

En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie *persiste* et *s'accentue,* et le tableau s'enrichit habituellement du goitre révélateur.

Sous l'influence du traitement, l'évolution de l'insuffisance thyroïdienne est identique à celle des autres myxœdèmes de l'enfant :

— même amélioration de l'état somatique;
— mêmes risques de dissociation somato-psychique;
— mêmes rechutes à l'arrêt du traitement.

L'opothérapie ne fait que corriger les conséquences du trouble de l'hormonogénèse.

3) Le goitre :

L'association d'un goitre à des signes manifestes d'hypothyroïdie permet — en dehors d'une zone d'endémie goitreuse — d'affirmer l'existence d'un trouble de l'hormonogénèse

thyroïdienne. C'est véritablement le symptôme-clef qui est retrouvé dans près de 80 % des cas.

Il s'agit presque toujours d'un goitre parenchymateux diffus. Son volume est d'autant plus important que le dysfonctionnement thyroïdien est plus intense et que la maladie évolue depuis plus longtemps. Aussi, chez le nourrisson, est-il difficile d'affirmer l'existence d'un goitre faute d'une palpation longue et minutieuse, la tête en hyperextension, on risque à cet âge de méconnaître des goitres d'un volume déjà notable. Le goitre est plus rarement nodulaire, ce fait n'étant jamais signalé avant l'âge de cinq ans.

Les caractères évolutifs du goitre méritent de retenir tout particulièrement l'attention. Parfois, il apparaît précocement, avant l'âge de deux ans, en même temps que les premiers signes d'hypothyroïdie. Le goitre est alors perçu dès le premier examen d'un très jeune nourrisson myxœdémateux, témoignant sans doute d'une déficit hormonal majeur. Plus souvent, le goitre apparaît après l'hypothyroïdie et n'est constaté qu'au-delà de l'âge de deux ans. Son augmentation progressive de volume traduit moins l'intensité que l'ancienneté de l'insuffisance thyroïdienne.

Sous l'influence du traitement par l'extrait thyroïdien, la thyroxine ou la tri-iodothyronine, le goitre disparaît généralement en quelques semaines. Il pourra réapparaître à l'arrêt du traitement et disparaître après reprise de celui-ci. Cette évolution, qui a la valeur d'une expérience, suggère l'existence d'une hyperstimulation d'origine hypophysaire freinée par l'opothérapie substitutive. La persistance ou la réapparition du goitre sous traitement fait envisager, avant toute autre éventualité, une insuffisance de la thérapeutique beaucoup plus exceptionnellement, une résistance due à sa nature histologique (involution scléreuse, crainte de résistance maligne).

Le caractère histologique habituel de ces goitres est leur hétérogénéité. On y voit juxtaposés des territoires de structure vésiculaire (avec vésicules petites, à cellules hautes et à colloïde peu abondante), des zones trabéculées (rappelant l'adé-

nome de type fœtal) et des bandes de sclérose riches en vaisseaux et contenant des groupes de cellules glandulaires différenciées. L'auto-radiographie des coupes montre qu'une hétérogénéité fonctionnelle correspond au polymorphisme histologique. Assez souvent, existent des anomalies nucléaires et des mitoses qui peuvent faire craindre une dégénérescence maligne — si exceptionnelle que paraisse cette éventualité dans l'évolution des goitres par défaut congénital de l'hormonogénèse, elle ne peut être complètement écartée.

B. — FORMES GOITREUSES PURES

L'hyperplasie du corps thyroïde peut à elle seule, en l'absence de toute manifestation d'hypothyroïdie, traduire un défaut congénital de l'hormonogénèse.

Il s'agit alors *d'un goitre simple,* de volume variable, diffus ou nodulaire. La date d'apparition du goitre est d'ordinaire plus tardive que dans les formes avec insuffisance thyroïdienne. Il disparaît presque toujours sous traitement hormonal et peut réapparaître à l'arrêt de celui-ci. De même, le goitre réactive parfois après thyroïdectomie partielle. L'association dans une même fratrie ou dans une même famille *de formes avec hypothyroïdie et de formes goitreuses pures* rend très probable l'origine dysmétabolique de ces dernières.

Ailleurs, dans une famille indemne d'hypothyroïdie, on peut relever plusieurs cas de goitres simples, que leur caractère familial et les résultats de l'étude biologique permettent de rattacher à une anomalie de l'hormonogénèse.

La connaissance de ces formes a conduit à reconsidérer le problème des goitres dits simples, même en l'absence de caractère familial. Récemment, l'étude biochimique de plusieurs sujets atteints de goitre simple, sporadique et non familial, a révélé l'existence de défauts d'hormonogénèse qui semblent se rattacher aux anomalies congénitales étudiées ici.

Aux formes goitreuses pures se rattache le *syndrome de Pendred :* association d'un goitre familial, généralement sans

hypothyroïdie, et d'une surdité de perception, à début précoce, se manifestant habituellement par une *mutité*.

Ainsi, le diagnostic clinique des anomalies congénitales de l'hormonogénèse est plus ou moins probable selon les cas :

1) Le diagnostic est certain quand sont réunis l'hypothyroïdie, le goitre et le caractère familial.

2) La coexistence d'une hypothyroïdie et d'un goitre constitue un argument de présomption assez fort, à condition que le malade n'appartienne pas à une région d'endémie goitreuse et qu'il n'ait absorbé aucun antithyroïdien, médicamenteux ou alimentaire.

3) Une hypothyroïdie sans goitre fait davantage penser au myxœdème par athyréose ou dysgénésie thyroïdienne. Encore faut-il vérifier qu'aucun traitement thyroïdien n'a fait disparaître un goitre et — ce qui est parfois plus difficile — que la glande n'est nullement palpable.

4) Un goitre « simple » n'évoque pas d'emblée l'existence d'une anomalie de l'hormonogénèse à moins qu'un interrogatoire méthodique ne mette sur la voie de son caractère familial ou que ne s'y associe une surdité.

CARACTERE FAMILIAL

Les défauts congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne se *transmettent génétiquement* selon le mode récessif autosomique. Plusieurs membres d'une fratrie peuvent être affectés. La fréquence est à peu près la même dans les deux sexes. Le taux de consanguinité est élevé. Les parents et leurs collatéraux sont tantôt enthyroïdiens, tantôt atteints d'un goitre simple, cette dernière éventualité ayant beaucoup d'importance pour le diagnostic de la maladie.

Fait essentiel, chacune des variétés biochimiques d'anomalie de l'hormonogénèse se transmet comme un caractère distinct. De même, le syndrome de Pendred apparaît comme une affection génétiquement autonome, où les sujets atteints ont tous à la fois une surdité et un goitre.

ETUDE BIOLOGIQUE

Les anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne peuvent intéresser les différentes étapes de la biosynthèse hormonale. De manière schématique, celles-ci sont au nombre de 5.

1) *Captation thyroïdienne des iodures plasmatiques :*

Sous la dépendance de la thyréostimuline hypophysaire et réglée d'autre part par l'importance du stock iodé préexistant.

2) *Incorporation de l'iode dans les molécules organiques :*

C'est-à-dire oxydation des iodures en iode et fixation de l'iode moléculaire actif sur certains des acides aminés qui constituent la molécule protéique complexe de la thyroglobuline, permettant la formation de précurseurs hormonaux, mono-iodotyrosine et di-iodotyrosine.

3) *Condensation des iodotyrosines :*

Toujours à l'intérieur de la thyroglobuline, aboutissant à la constitution des hormones thyroïdiennes : tétra-idiothyronine (ou thyroxine) et tri-iodo-thyronine, par liaison de deux molécules d'iodotyrosines.

4) *Protéolyse de la thyroglobuline libérant :*

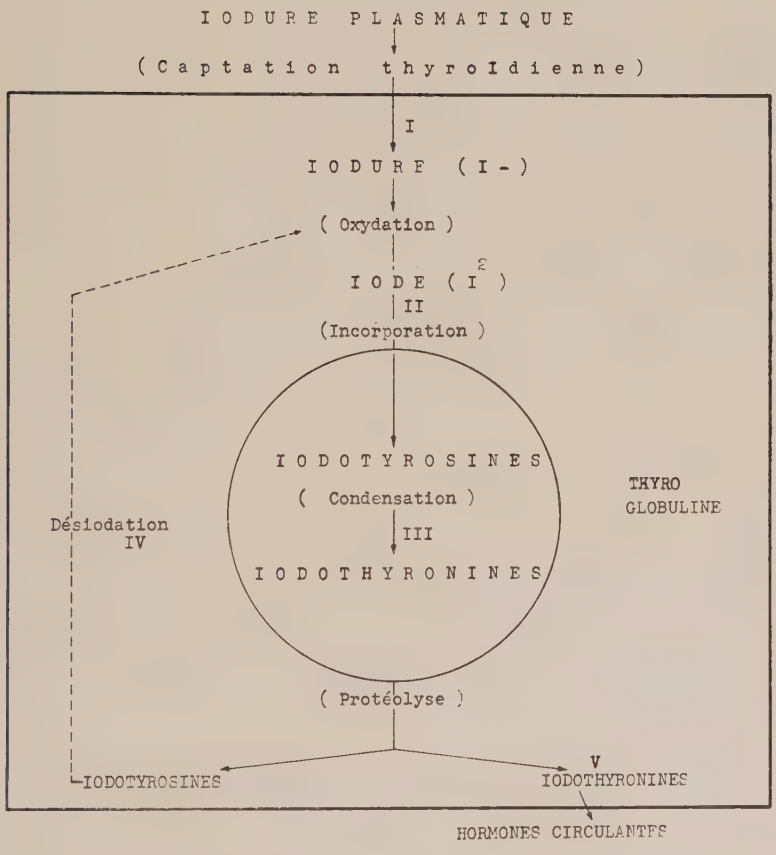
— d'une part, *des hormones* qui sont mises en circulation;
— d'autre part, *des iodotyrosines* qui ne passent pas dans le plasma mais seront désiodées *in situ.*

5) *Déshalogénation intra-thyroïdienne de ces iodotyrosines :*

Dont l'iode récupéré entre à nouveau dans le circuit de l'hormonogénèse.

Les diverses étapes successives de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes sont schématisées dans le *tableau ci-contre.*

SCHEMA DE LA BIOSYNTHESE
DES HORMONES THYROIDIENNES



Le diagnostic précis des anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne nécessite un ensemble d'examens biologiques. Un seul s'effectue sans préparation : *le dosage de l'iodémie* (iode protéique ou P.B.I., iode butano-extractible ou

B.E.I.). Les autres nécessitent l'administration d'iode radio-actif et se heurtent, surtout chez l'enfant, à la crainte de doses de radio-activité trop fortes ou répétées. Ils doivent être interprétés en tenant compte de la dilution de l'isotope traceur dans le pool d'iode naturel de l'organisme, dont la valeur n'est pas connue, de sorte que les mesures de radio-activité ne sauraient traduire que des proportions et non des quantités.

De ces examens isotopiques, le plus nécessaire est la mesure de la fixation thyroïdienne du radio-iode. Une fixation normale ou élevée au cours d'une hypothyroïdie congénitale suffit à affirmer un dysfonctionnement qualitatif de la glande. Pour préciser ce dysfonctionnement, il faut d'autres examens :

— épreuve au thiocyanate ou au perchlorate de potassium;
— mesure et fractionnement de la radioactivité plasmatique et urinaire;
— épreuve aux iodotyrosines marquées;
— parfois même, étude biochimique directe du tissu thyroïdien prélevé par biopsie.

Ainsi a-t-on pu identifier jusqu'à présent *cinq types métaboliques,* dont chacun paraît traduire le blocage de l'hormonogénèse. Toutefois, il n'est pas indispensable que chaque cas fasse l'objet d'investigations aussi complètes, et l'on peut, lorsqu'il s'agit d'un jeune enfant dont le traitement paraît urgent, se contenter du dosage de l'iodémie et de la mesure de la fixation thyroïdienne d'iode radio-actif.

Il faut enfin remarquer que la numération admise actuellement dans ces cinq types métaboliques correspond à l'ordre chronologique des étapes de la synthèse hormonale.

• TYPE I — Anomalie de captation des iodures

Il existe, semble-t-il, une première variété d'anomalie de la thyroxinogénèse : l'anomalie de captation des iodures, caractérisée par l'inaptitude du tissu thyroïdien *in vivo* et *in vitro* à fixer les iodures radio-actifs. Dans ce cas, il existe un goitre, mais la fixation du radio-iode est très faible ou nulle.

• TYPE II — Anomalie d'incorporation de l'iode dans les molécules organiques

L'iodémie protéique est ici plus ou moins basse selon qu'existe ou non une hypothyroïdie. La fixation thyroïdienne d'iode radio-actif est normale ou supérieure à la normale, avec une courbe de fixation dessinant tantôt un plateau, tantôt une pente rapide (angle de fuite). La radio-activité plasmatique et urinaire est faite presque uniquement d'iodures.

Le diagnostic d'anomalie du type II repose sur l'épreuve au thiocyanate (ou au perchlorate) de potassium, en pratique. Lorsque l'administration de 1 g de ces substances détermine, dans le délai d'une heure, une perte d'au moins un tiers de la radio-activité fixée sur la thyroïde, l'épreuve est dite positive. On peut en conclure que la glande contenait une proportion excessive d'iodures non transformés en composés organiques.

L'examen du tissu thyroïdien prélevé par biopsie peut confirmer ce fait, en montrant que l'iode radio-actif s'y trouve principalement sous forme minérale.

A ce type se rattachent la plupart des goitres familiaux avec surdité. L'épreuve au thiocyanate ou au perchlorate y est, en effet, presque toujours positive.

Le mécanisme de l'anomalie d'incorporation de l'iode n'est pas complètement identifié. On a pu incriminer un défaut des enzymes oxydants qui transformeraient l'iodure I en iode moléculaire I^2 avant sa fixation sur les molécules organiques, ou bien une anomalie de structure de la thyroglobuline, protéine réceptrice. Quoi qu'il en soit, le défaut d'incorporation perturbe l'hormonogénèse à son stade initial et provoque en même temps une carence iodée par fuite des iodures non fixés.

• TYPE III — Anomalie de condensation des iodo-tyrosines en iodo-thyronines

Ici l'iodémie protéique est le plus souvent basse. La fixation thyroïdienne de radio-iode est normale ou augmentée, avec

une courbe en plateau. Les épreuves au thiocyanate et aux iodo-tyrosines sont négatives.

Seul l'examen biochimique du tissu thyroïdien prélevé chirurgicalement permet d'identifier l'anomalie métabolique de ce type. On trouve une proportion élevée d'iodotyrosines et une absence à peu près complète d'hormones. En outre, la teneur globale en iode est basse.

Le mécanisme du défaut de condensation des iodotyrosines n'est pas connu. Dans l'état actuel des recherches, il paraît s'agir d'une anomalie de structure de la thyroglobuline plutôt que d'une anomalie enzymatique. La pauvreté en iode du tissu thyroïdien contribue probablement à l'insuffisance d'hormonogénèse.

• TYPE IV — Anomalie de désiodation des iodotyrosines

Dans cette variété, l'iodémie protéique est le plus souvent voisine de la normale. La fixation thyroïdienne de radio-iode est généralement élevée, la courbe de fixation en plateau ou parfois marque une fuite rapide, l'épreuve au thiocyanate est négative. Après l'administration d'iode 131, le plasma et l'urine contiennent une quantité anormalement élevée d'iodotyrosines radio-actives.

Le diagnostic d'anomalie de désiodation repose sur l'épreuve aux iodotyrosines marquées. Après injection intra-veineuse de 1-iodotyrosines préparées avec de l'iode B1, on retrouve dans l'urine de ces sujets une quantité excessive d'iodotyrosines marquées, alors que les sujets normaux excrètent presque uniquement des iodures.

Ces faits traduisent une anomalie enzymatique : *l'insuffisance de désiodase ou déshalogénase* enzyme qui assure au dernier stade de l'hormonogénèse la récupération de l'iode à partir des iodotyrosines. L'étude du tissu thyroïdien incubé *in vitro* a pu confirmer la réalité du défaut enzymatique. De ce défaut résulte une fuite d'iode sous forme d'iodo-tyrosines excrétées dans l'urine, donc une carence iodée qui perturbe profondément l'ensemble du fonctionnement thyroïdien.

• TYPE V — Anomalie de libération des iodothyronines

Cette anomalie peut se traduire par une augmentation de l'iodémie protéique qui contraste avec une diminution du taux de l'iode butano extractible du plasma. Comme dans les autres variétés, la courbe de fixation est plus ou moins élevée et sa pente variable selon les cas.

C'est l'examen du plasma après administration de radio-iode qui précise le trouble : on constate, en effet, dans ces cas, qu'une fraction importante de la radio-activité plasmatique correspond à une protéine iodée anormale, insoluble dans le butanol et dépourvue d'action hormonale, bien que capable de libérer des iodothyronines après hydrolyse.

C'est sans doute *le défaut de protéolyse de la thyroglobuline* qui entraîne l'insuffisance d'hormonogénèse. Bien qu'on admette à ce stade l'intervention d'un enzyme (protéase), on ignore encore si le défaut de protéolyse résulte d'une anomalie enzymatique, ou bien d'une anomalie de structure de la thyroglobuline elle-même.

• VI — Autres types

Certaines observations échappent à toute classification en raison de l'association de plusieurs défauts métaboliques, permanents ou transitoires. Elles indiquent peut-être que les différents types physio-pathologiques isolés n'ont pas de limites précises.

CARACTERES COMMUNS AUX DIFFERENTES VARIETES BIOLOGIQUES

D'une manière très générale, ces différentes anomalies métaboliques provoquent une *insuffisance d'hormonogénèse* responsable à son tour d'une hypersécrétion de thyréostimuline hypo-

physaire, d'où peuvent résulter une hyperplasie de la glande thyroïde et une accélération de son fonctionnement. Selon les cas, ce mécanisme compense ou non l'insuffisance de la synthèse hormonale : d'où les formes goitreuses pures et les formes avec hypothyroïdie.

Si le mécanisme de chacune des variétés biologiques individualisées ne'st pas entièrement connu, un fait commun à tous les types mérite d'être souligné : *la pauvreté en iode du tissu thyroïdien,* constatée chaque fois que le dosage en a été effectué. Il est probable que la fuite d'iode dans certains cas, mais aussi *l'hyperfonctionnement et l'hyperplasie de la thyroïde* déterminent cet appauvrissement iodé. Quoi qu'il en soit, la réduction du stock thyroïdien de l'iode retentit profondément sur le mécanisme de la synthèse hormonale et peut ajouter aux altérations congénitales de celle-ci des perturbations acquises, quantitatives et qualitatives. D'autre part, la réduction du pool d'iode de l'organisme, en augmentant l'activité spécifique de l'isotope traceur, rend plus difficile l'interprétation des résultats des différentes explorations fonctionnelles.

TRAITEMENT

Le traitement du goitre et de l'insuffisance thyroïdienne est, comme toujours, *l'opothérapie substitutive par l'extrait thyroïdien, la tri-iodo-thyronine ou la thyroxine*. La posologie, la conduite du traitement et ses résultats n'offrent *aucun caractère particulier*.

Bien entendu, s'il s'agit d'un nourrisson, ce traitement est urgent et doit être entrepris sans délai, en remettant à plus tard la longue série des examens biologiques.

Le goitre disparaît rapidement sous l'influence du traitement dans la plupart des cas. Sa persistance ou sa réapparition indique donc habituellement l'insuffisance de la posologie.

La thyroïdectomie n'est pratiquement jamais nécessaire.

Rappelons qu'une thyroïdectomie partielle ne dispense nullement de l'opothérapie sous peine de voir réapparaître le goitre. L'éventualité tout à fait exceptionnelle d'une transformation maligne mérite cependant d'être considérée.

Un cas particulier est celui des anomalies de la désiodation (type IV). *La fuite d'iode* semblant ici seule responsable de l'insuffisance d'hormonogénèse, il est logique de tenter un traitement par les iodures (solution de lugol). Quelques résultats favorables ont été ainsi obtenus.

CONCLUSIONS

Les défauts congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne sont à l'origine d'hypothyroïdies et de goitres. Les explorations isotopiques récentes ont permis d'en préciser le mécanisme intime.

A) Cliniquement, il faut distinguer :

1) *Des formes avec hypothyroïdies* (90 % des cas).

Les symptômes sont ceux de toutes les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant et du nourrisson. Quelques particularités permettent de suspecter le diagnostic de trouble de l'hormonogénèse; ce sont :

— le caractère volontiers *modéré* de l'insuffisance thyroïdienne;

— son début *apparent assez précoce* (trois quarts des cas avant deux ans) ;

— surtout, l'association de stigmates d'hypothyroïdie à un goitre, presque toujours parenchymateux diffus. Ce signe permet — en dehors d'une zone d'endémie goitreuse — d'affirmer l'existence d'un trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne. Le goitre dont le volume est d'autant plus important que le dysfonctionnement thyroïdien est plus intense et que la maladie évolue depuis plus longtemps. Il évolue parallèlement aux signes d'hypothyroïdie, diminue de volume avec le traitement et réapparaît à l'arrêt de celui-ci. Histologiquement, ce goitre est hétérogène.

2) *L'hyperplasie* du corps thyroïde peut résumer à elle seule toute la symptomatologie :

Ce sont les formes goitreuses pures. L'association dans une même fratrie de formes avec hypothyroïdie et de formes goitreuses pures rend très probable l'origine dysmétabolique de ces dernières. Le syndrome de Pendred (goitre familial sans hypothyroïdie + surdimutité) est une variante de ces formes.

Ce fait nous amène à envisager un caractère fondamental des manifestations cliniques des troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne : leur caractère familial. Ils se transmettent génétiquement selon le mode récessif autosomique. Plusieurs membres d'une même fratrie peuvent être affectés, sans prédominance de sexe. La découverte de cas familiaux ou d'une dysthyroïdie goitrigène chez les ascendants constitue un important argument pour le diagnostic de trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne. Fait essentiel, chacune des variétés biochimiques d'anomalie de l'hormonogénèse se transmet comme un caractère distinct.

B) Le diagnostic biologique précis des anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne nécessite un ensemble d'examens biologiques :

— *dosage de l'iodémie* (iode protéique ou iode butano-extractible) ;

— *mesure de la fixation thyroïdienne du radio-iode,* une fixation normale ou élevée au cours d'une hypothyroïdie congénitale suffisant à affirmer un dysfonctionnement qualitatif de la glande ;

— d'autres épreuves isotopiques (test au thiocyanate ou au perchlorate de potassium, mesure et fractionnement de la radio-activité plasmatique et urinaire, épreuve aux iodotyrosines marquées, voire étude biochimique directe du tissu thyroïdien prélevé par biopsie) seront ultérieurement nécessaires pour préciser le stade auquel se produit l'anomalie congénitale de l'hormonogénèse.

Ainsi a-t-on pu identifier jusqu'à présent cinq types métaboliques dont chacun paraît traduire le blocage de l'hormonogénèse à l'une de ses cinq étapes principales :

- *Type I* — Anomalie d'incorporation de l'iode dans les molécules organiques

Dont le diagnostic repose sur la positivité de l'épreuve au thiocyanate ou au perchlorate de potassium (perte d'au moins un tiers de la radio-activité fixée sur la thyroïde en une heure) et dont le mécanisme n'est pas complètement identifié.

- *Type II* — Anomalie de désiodation des iodotyrosines

Affirmée sur la présence dans l'urine d'un excès d'iodotyrosines, lors de l'épreuve aux iodotyrosines marquées. Une insuffisance de désiodase ou déshalogénase est ici en cause.

- *Type III* — Anomalie de condensation des iodotyrosines en iodothyronines

Dont la preuve est fournie par l'étude biochimique du tissu thyroïdien biopsié et dont le mécanisme n'est pas connu.

- *Type IV* — Anomalie de libération des iodothyronines

Caractérisée par la présence d'une protéine plasmatique iodée anormale, dont l'hydrolyse libère des iodothyronines, et liée sans doute à un défaut de protéolyse de la thyroglobuline.

- *Type V* — Anomalie de captation des iodures

La fixation de radio-iode étant très faible ou nulle.

Enfin, certaines observations échappent à toute classification en raison de l'association de plusieurs défauts métaboliques permanents ou transitoires.

Les diverses variétés biologiques ci-dessus décrites ont cependant un caractère commun : la pauvreté en iode du tissu thyroïdien, constatée chaque fois que le dosage en a été effectué.

C) Dans le domaine thérapeutique, le traitement du goitre et de l'insuffisance thyroïdienne est, comme toujours, l'opothérapie substitutive par l'extrait thyroïdien, la tri-iodothyronine ou la thyroxine. La posologie, la conduite du traitement et ses résultats n'ont aucun caractère particulier. Les anomalies de désiodation (type IV) ont parfois été favorablement influencées par l'administration substitutive d'iodures (solution de lugol).

On pourrait n'accepter qu'avec réserve l'autonomie des anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne. De fait, leur individualité physio-pathologique est d'autant plus fragile que des désordres biochimiques analogues peuvent exister dans d'autres maladies thyroïdiennes : cancer, thyroïdites lymphocytaires, goitres à l'iode, goitre et crétinisme endémique, goitres simples.

Dans ces conditions, les désordres constatés sont-ils vraiment spécifiques des anomalies congénitales de l'hormonogénèse, ou ne sont-ils pas simplement l'expression de modes réactionnels communs à beaucoup de maladies thyroïdiennes ? Toute réponse catégorique ne serait aujourd'hui qu'anticipation. On peut du moins conclure que la classification physiopathologique actuelle des anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne n'a qu'une valeur provisoire. Les types les plus cohérents du point de vue de leur mécanisme restant l'anomalie de désiodation, et sans doute aussi l'anomalie d'incorporation des iodures.

En réalité, ce qui est particulier à la maladie que nous venons d'étudier, ce n'est pas tel ou tel désordre biochimique, mais le fait que ce dernier, quel qu'il soit, se retrouve toujours le même chez plusieurs membres de la même famille. Jusqu'à présent, l'autonomie des anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne est avant tout d'ordre génétique.

A côté des génodystrophies thyroïdiennes évidentes, les résultats de l'enquête familiale et de l'exploration biochimique suggèrent l'intervention possible d'un trouble congénital de l'hormonogénèse dans la production d'un certain nombre de goitres en apparence acquis ou provoqués par divers facteurs (carence iodée, surcharge iodée, antithyroïdiens alimentaires et médicamenteux, puberté). La cause déclenchante habituellement invoquée peut n'être que révélatrice d'un défaut génétique. Considérés sous cet angle, les troubles congénitaux de l'hormonogénèse occupent peut-être une large place dans la pathologie thyroïdienne.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DREYFUS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Bells (G.O.) et Eisenbeis (C.M.). — *New Engl. J. Med.*, 1955, 263, 812.

Bernheim (M.) et Berger (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, *30*, 3575.

Blanc (A.). — *Thèse*, Paris, 1959.

Canlorbe (P.) et Job (J.C.). — *Rev. du Prat.*, 1963, XIII, n° 12, 1447.

Chambron (J.), Perrin (J.C.) et Berger (M.). — *Cours d'Endocrinologie Infantile*, Genève, 1959. Edit. du Centre International de l'Enfance.

Costa (A.). — *Ann. Endocrinol.*, 1959, *20*, 435.

Debré (R.), Marie (J.), Tubiana (M.), Michel (R.), Royer (P.) et Lévêque (B.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1958, *34*, 1493.

Decourt (J.), Fauvert (R.), Gennes (J.L. de) et Saucier (G.). — *Ann. Endocr.*, 1958, *19*, 343.

Decourt (J.) et coll. — *Réunion des Endocrinologistes de Langue Française*, Paris, Doin-Masson édit., 1959.

De Gennes (L.) et Deltour (G.). — *Presse Méd.*, 1953, *61*, 996.

De Groot (L.G.) et Stanbury (J.B.). — *Amer. J. Med.*, 1959, *27*, 586

Joseph (R.). — *Méd. Infantile*, 1957, *64*, 9.

Joseph (R.), Canlorbe (P.) et Job (J.C.). — Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonogénèse. (*Rapport au XVIII^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française*, Bâle, S. Karger édit., 1961.)

— Les anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne. (*Presse Méd.*, 1962, 70, 619-621 et 711-714.)

JOSEPH (R.) et JOB (J.C.). — *Arch. Franç. Pédiatrie*, 1958, *15*, 464. — *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 2959.

JOSEPH (R.), TUBIANA (M.) et JOB (J.C.). — *Rev. Franç. Etudes Clin. Biol.*, 1958, *3*, 167.

LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), JOB (J.C.) et PLAINFOSSÉ (B.). — *Arch. Franç. Pédiat.*, 1956, *13*, 341.

LELONG (M.) et JOB (J.C.). — *L'Hôpital*, 1958, 46, 206.

LELONG (M.), CANLORBE (R.), MICHEL (R.), TUBIANA (M.) et JOB (J.C.). — *Arch. Franç. Pédiat.*, 1960, *17*, 165.

MAC GIRR (E.M.), HUTCHINSON (J.M.) et CLEMENT (W.E.). — *Lancet*, 1959, *2*, 823.

MOZZICONACCI (P.), MICHEL (R.), TUBIANA (R.), ATTAL (G.) et GIRARD (F.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1959, *36*, 1524.

PITT-RIVERS (R.) et TATA (J.R.). — The thyroid hormons. (Londres, Pergamon Press edit., 1959.)

PERRAULT (M.) et DRY (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1958, *34*, 2735.

ROCHE (J.), JOSEPH (R.), MICHEL (R.), TUBIANA (M.), JOB (J.C.) et RIBIERRE (M.). — *Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol.*, 1958, *3*, 135.

ROCHE (J.) et MICHEL (R.). — *V^e Réunion Endoc. de Langue Française*. Paris, Doin et Masson édit., 81.

ROYER (P.), MICHEL (R.), TUBIANA (M.), BEAULIEU (F.), HENRY (R.) et MATHIEU (H.). — *Soc. Endoc.*, 2 juin 1960.

STANBURY J.B.) et MEDEE (A.N.). — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1959, *10*, 1471.

STANBURY (J.B.), MEIJER (J.W.A.) et KASSENAAR (A.A.R.). — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1956, *16*, 848.

STANBURY (J.B.) et MAC GIRR (G.M.). — *Am. J. Med.*, 1957, *22*, 712.

STANBURY (J.B.). — *Bull. Org. Mond. Santé,* 1958, 18, 201.

TRIANTAPHYLLIDIS (E.). — *Sem. Hôp. Paris,* 1957, *5,* 1145.
— *Thèse Sciences,* Paris, 1958.

TUBIANA (M.), BONNIOT (R.), GELLE (X.), DUTREIX (J.) et PIERQUIN (B.). — *Presse Médicale,* 1958, *616,* 64.

TUBIANA (M.) et VALLÉE (G.). — *Sem. Hôp. Paris* (Path. Biol.), 1959, *7,* 1259.

VIGNALOU (J.), BERTHAUX (P.), COLAS-BELCOUR (J.F.), LEMARCHAL (A.) et DUHAMEL. — *Ann. Endocr.,* 1959, *20,* 541.

WILKINS (L.), CLAYTON (G.W.) et BERTHRONG (M.). — *Pediatrics,* 1954, *13,* 235.

WILKINS (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood. (Springfield, Ch.G. Thomas edit.)

MICHEL (R.). — *XVIII^e Congrès Associat. Pédiatres de Langue Française,* Genève, 1961. Vol. I, p. 1. Bâle et New York, Karger edit., 1961.

DEWYS (P.), CORBEEL (L.) et coll. — *Ibid.*

BERNHEIM (M.), BERGER (M.), BERTRAND (J.) et FRANÇOIS (R.). — *Ibid.,* p. 249.

GAUTIER (E.) et ROSS (E.). — *Ibid.,* p. 280.

KOENIG (P.). — *Ibid.,* p. 296.

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e